

RENINE

DEFINITION - BIOPATHOLOGIE

La rénine est une enzyme glycoprotéique de 44 kDa. C'est une aspartylprotéase qui clive spécifiquement l'angiotensinogène, une α 2-globuline synthétisée par le foie, pour produire l'angiotensine I, un décapeptide. Cette dernière se transforme en angiotensine II, un octopeptide, sous l'effet de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, présente dans les poumons et les autres tissus. L'angiotensine II est ensuite clivée par élimination de l'asparagine pour donner l'angiotensine III, un heptapeptide. Alors que l'angiotensine I n'a pas d'action biologique connue, l'angiotensine II et l'angiotensine III ont une activité équivalente pour stimuler la sécrétion de l'aldostérone par la zone glomérulée, mais l'angiotensine II est un vasoconstricteur plus puissant.

La rénine est synthétisée par les cellules juxta-glomérulaires du cortex rénal, cellules endocrines dérivées des cellules musculaires lisses vasculaires. Il existe deux voies de sécrétion et de relargage de la rénine : une voie constitutive avec sécrétion d'un précurseur inactif, la prorénine (molécule comportant un segment de 43 aminoacides empêchant l'accès de l'angiotensinogène au site actif), qui est relarguée dans le plasma sans régulation et une voie régulée où la rénine est stockée dans les granules de sécrétion puis sécrétée en réponse aux variations de la concentration urinaire en sodium au niveau de la *macula densa*, de la pression de perfusion de l'artère afférente, de la stimulation sympathique et de la concentration plasmatique de l'angiotensine II.

Les concentrations de rénine sont ainsi augmentées par tout ce qui stimule l'activité du système nerveux sympathique par l'intermédiaire des β -adrénergiques des cellules juxta-glomérulaires : l'orthostatisme, l'hypovolémie, la peur et la douleur. En revanche, la rénine est diminuée par le décubitus, l'hypervolémie, les β -bloquants et les médicaments interférant dans la transmission sympathique, comme la clonidine ou l' α -méthyl-DOPA.

Outre son intérêt majeur dans l'exploration de l'hypertension artérielle, la concentration de la rénine ou l'activité rénine plasmatique (ARP) (*cf infra*) est associée au risque cardiovasculaire chez les patients polyvasculaires stables, indépendamment des facteurs confondants (âge, sexe, facteurs de risque et traitements reçus). Dans l'étude HOPE, durant un suivi moyen de 4,5 années, les patients décédés (toutes causes ou d'origine cardiovasculaire) avaient une ARP plus élevée que les patients non décédés (0,90 vs

0,81 ng/ml/h, $p = 0,004$). Actuellement toutefois, le dosage de l'ARP n'est pas recommandé en pratique courante pour évaluer le risque cardiovasculaire.

INDICATIONS DU DOSAGE

Le dosage de la rénine en même temps que celui de l'aldostérone est préconisé dans l'exploration de l'hypertension artérielle (HTA). Il permet, avec celui de l'aldostérone, de mettre en évidence une anomalie du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et notamment l'existence d'un adénome de Conn dont l'extirpation peut guérir l'hypertension.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

NB: idéalement, les patients doivent avoir une alimentation normosodée (6 à 9 g de NaCl/jour), objectivée par une natriurèse comprise entre 100 et 200 mmol/24 h, être normokaliémiques (minimum ≥ 3 mmol/l) et sans interférence médicamenteuse (*cf* tableau ci-dessous). Le prélèvement sanguin doit être effectué environ 2 h après le lever du patient (qu'il ait marché ou pas), entre 8 h et 10 h (possible jusqu'à midi), après 15 à 30 min en position assise au laboratoire.

Recommandations: délai d'arrêt des médicaments avant les dosages

Classe médicamenteuse	Délai d'arrêt (semaines)
Spironolactone	6
Diurétiques autres que spironolactone	3
IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion)	2
ARA II (antagonistes du récepteur de l'angiotensine II)	2
bêta-bloquants	2
Aliskirène (inhibiteur direct de la rénine)	2

Si le traitement anti-hypertenseur ne peut être arrêté, une substitution est autorisée par l'hydralazine, les vasodilatateurs bêta-bloquants ou les anti-hypertenseurs d'action centrale.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Les renseignements concernant l'âge, la position (orthostatisme ou décubitus) au moment du prélèvement, l'heure du prélèvement, la phase du cycle menstruel pour une femme en période de vie génitale, le régime sodé et le traitement doivent être précisés.

METHODE DE DOSAGE

Il est nettement préférable de mesurer la rénine active elle-même plutôt que d'évaluer son activité. La rénine

active est dosée par immunoanalyse (RIA ou chimioluminescence).

EXPLORATION DYNAMIQUE

Les tests de stimulation reposent sur la stimulation du SRAA secondaire à une hypovolémie efficace et/ou à une déplétion sodée. Ce sont les mêmes que ceux pratiqués pour l'exploration de l'aldostérone : orthostatisme et déplétion sodée. Il en est de même des tests de freinage : charge sodée et test au captopril (*cf. Aldostérone*).

L'absence de modifications de l'aldostéronémie et de la réninémie serait en faveur d'un hyperaldostéronisme primaire d'origine adénomateuse alors que dans l'hyperaldostéronisme secondaire à une hyperplasie de la zone glomérulée, la production d'aldostérone réagit aux *stimuli* activant le SRAA.

RAPPORT ALDOSTERONE/RENINE

Comme dans l'hyperaldostéronisme primaire, l'aldostérone et la rénine varient en sens inverse ; le calcul du rapport aldostérone/rénine (ou activité rénine plasmatique = ARP / rénine) est le moyen le plus simple pour mettre en évidence l'autonomie de la production de l'aldostérone dans ce syndrome. Il reste cependant à définir la valeur seuil de ce rapport qui varie avec les techniques de dosage et les unités d'expression des résultats d'aldostérone et de rénine (ou d'ARP).

Aussi le seuil proposé est-il différent d'une étude à l'autre.

- si l'aldostérone est exprimée en ng/dl et l'ARP en ng/ml/h, les normes varient actuellement de < 20 à < 40,
- si l'aldostérone est exprimée en pmol/l et l'ARP en ng/ml/h, les normes sont de < 555 à < 750, selon les auteurs,
- si l'aldostérone est exprimée en pmol/l et la rénine en mUI/l, la norme est < 64,
- enfin, quand la concentration de l'aldostérone est exprimée en ng/dl et celle de la rénine en μ U/ml, la valeur seuil est de 3.

VALEURS DE REFERENCE

Les valeurs de référence varient en fonction de la technique de dosage. A titre indicatif, celles observées par chimioluminescence chez l'adulte, sont groupées dans le tableau ci-dessous.

Valeurs de référence de la rénine active plasmatique chez l'adulte en régime normosodé

Rénine	pg/ml	μ U/ml
Position couchée	1,5 – 17,0	2,5 – 28,4
Position debout	2,0 – 25,0	3,3 – 41,8

La conversion en μ U/ml s'effectue en multipliant les pg/ml par 1,67.

Chez l'enfant, les valeurs varient en fonction de l'âge.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

L'activité du SRAA est affectée par l'âge, le sexe, le rythme circadien, le statut hormonal, les apports sodés. Les concentrations de rénine varient parallèlement à celles de l'aldostérone (*cf. Aldostérone*).

La rénine est abaissée chez les sujets de plus de 65 ans (légèrement), les Africains, les diabétiques, en cas de consommation excessive de sodium ou sous traitement par bêta-bloquant. Par ailleurs, la sécrétion de rénine est pulsée. En raison de ces imperfections, le rapport aldostérone / rénine (ou ARP) doit être établi à deux reprises.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

(*cf. Aldostérone*)

■ Augmentation des concentrations

Tumeurs à rénine

L'hyperréninisme entraîne une augmentation de l'angiotensine II qui induit une vasoconstriction et un hyperaldostéronisme secondaire dont la traduction clinique est une hypertension artérielle avec hypokaliémie. Ces tumeurs à rénine sont de différents types.

- **Réninomes**

L'hypokaliémie liée à l'hyperaldostéronisme est généralement sévère. Les concentrations de rénine sont très élevées, souvent supérieures à cinq fois la normale. La prorénine est également élevée et il en est de même de l'aldostérone plasmatique et urinaire. Les tests dynamiques, orthostatisme, charge en sel montrent l'autonomie de la sécrétion de rénine.

Le diagnostic repose sur les concentrations élevées de rénine associées à une tumeur rénale en l'absence de causes d'hyperréninisme : sténose de l'artère rénale, infarctus rénal. L'imagerie la plus sensible est le scanner. L'angiographie est peu sensible mais doit cependant être pratiquée pour éliminer une sténose de l'artère rénale ou un infarctus rénal.

- **Tumeurs rénales à rénine, autres que les réninomes**

Ce sont les tumeurs rénales provenant des cellules autres que les cellules épithéloïdes juxta-glomérulaires et sécrétant de la rénine. Les néphroblastomes ou tumeurs de Wilms entraînent une HTA dans 60 % des cas. Les concentrations de rénine peuvent être élevées mais ces tumeurs sécrètent surtout de la prorénine. Aussi la prorénine est-elle utilisée comme marqueur de ce type de tumeur car elle serait plus sensible que la NSE (*Neuron Specific Enolase*) qui est généralement préconisée.

D'autres types de tumeurs rénales peuvent sécréter de la rénine : néphrome mésoblastique, carcinome à cellules claires, mais c'est la prorénine qui est essentiellement sécrétée par ces tumeurs, aussi l'aldostérone n'est-elle pas augmentée.

– **Tumeurs extra-rénales à rénine**

Ce sont des tumeurs très rares : hépatocarcinomes, tumeurs localisées dans le poumon, l'ovaire, la trompe, le côlon. L'hyperréninisme est rarement le mode de découverte de ces tumeurs.

Hyperaldostéronisme secondaire

Dans tous les états pathologiques accompagnés d'oedèmes, d'ascite (insuffisance cardiaque, cirrhose hépatique, syndrome néphrotique), la sécrétion de la rénine augmente du fait de la diminution du volume de sang circulant efficace secondaire à la diminution du débit cardiaque ou à la transsudation du volume intravasculaire vers l'espace extravasculaire. L'augmentation de la rénine entraîne celle de l'aldostérone : ce sont les hyperaldostéronismes secondaires.

L'hyperaldostéronisme secondaire s'observe également dans les sténoses de l'artère rénale et les néphropathies avec perte de sel.

Insuffisance corticosurrénalienne primaire (maladie d'Addison)

Dans l'insuffisance corticosurrénalienne primaire (maladie d'Addison), les trois zones de la corticosurrénale étant touchées par le processus pathologique, la sécrétion de tous les stéroïdes surrénaliens, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et androgènes est déficiente (cf. « Aldostérone »). Le diagnostic biologique repose sur les concentrations faibles de cortisol, d'aldostérone et de sulfate de DHA. En revanche, l'ACTH et la rénine sont à des concentrations élevées.

Il est à remarquer que dans l'insuffisance corticosurrénalienne secondaire par déficience de la fonction corticotrope, la fonction minéralocorticoïde n'est pas touchée étant donné que le système rénine-angiotensine n'est pas impliqué dans cette pathologie.

Hypoaldostéronisme primaire

L'hypoaldostéronisme, évoqué devant toute hyperkaliémie non liée à une cause évidente, peut être primaire ou secondaire à une déficience du système rénine-angiotensine. L'hypoaldostéronisme primaire s'accompagne d'une hyperréninémie et peut être congénital ou acquis.

– **Formes congénitales** (cf. « Aldostérone »)

Déficit en CYP11B2 (Aldostérone synthase)

C'est une pathologie rare, due à un déficit enzymatique dans la voie de biogénèse de l'aldostérone concernant l'aldostérone synthase (CYP11B2). Cette enzyme possède deux activités différentes : CMO I (corticostérone 18-méthyl oxydase

l) responsable de l'hydroxylation de la corticostérone et CMO II, qui convertit le groupement 18-hydroxyl en aldéhyde.

Dans le déficit en COM I, l'aldostérone est indétectable et la 18-hydroxycorticostérone (18OHB) très faible. Dans le déficit en COM II, la 18-OHB est très élevée mais l'aldostérone est détectable. Le calcul du rapport 18-OHB/aldostérone permet de différencier ces deux types : dans le déficit en COM I, ce rapport est inférieur à 10 alors qu'il est supérieur à 100 dans le déficit en COM II.

Déficit en CYP21A2 (21-hydroxylase)

Les formes classiques se manifestent selon deux tableaux, l'un caractérisé par une virilisation simple et l'autre associant à la virilisation une déficience minéralocorticoïde. Dans cette deuxième forme avec perte de sel, il existe une hyponatrémie, une hyperkaliémie, une hypovolémie et une augmentation de la rénine plasmatique du fait de l'hypoaldostéronisme.

– **Formes acquises**

L'héparine peut, par un effet toxique direct au niveau de la zone glomérulée, entraîner un hypoaldostéronisme. De même, un hypoaldostéronisme primaire acquis peut survenir dans certaines affections sévères et certaines métastases surrénaliennes avec atteinte isolée de la fonction minéralocorticoïde.

Pseudohypoaldostéronisme

Ce syndrome de perte de sel dans l'enfance est très rare. Son étiologie a été attribuée à une insensibilité du tube rénal à l'action minéralocorticoïde de l'aldostérone. Il peut se transmettre selon le mode autosomique dominant ou selon le mode récessif. Dans le premier cas, la résistance à l'action de l'aldostérone est limitée au tubule rénal alors que dans le deuxième cas, la forme est plus sévère et affecte en plus, les glandes salivaires, les glandes sudoripares et le côlon.

Ce syndrome peut être asymptomatique ou se présenter comme un hypoaldostéronisme avec hyponatrémie, hyperkaliémie, perte rénale de sodium. Dans tous les cas, l'aldostérone et la rénine sont à des concentrations très élevées. Il n'y a pas de réponse à l'administration de minéralocorticoïdes.

Syndrome de Bartter

Le syndrome de Bartter est rare et se caractérise par une hyperréninémie, un hyperaldostéronisme, une hypokaliémie et une alcalose sans hypertension ni œdèmes. Cette maladie commence dans l'enfance et se manifeste par une faiblesse musculaire, des crampes, polyurie, retard de croissance et retard de développement intellectuel. Il existe une hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires et une augmentation de l'excrétion urinaire de la prostaglandine E2. La survenue d'une néphrocalcinose avec une néphrolithiase est assez courante. Le calcium sérique ionisé est diminué et

la parathormone sérique, augmentée, avec présence d'une ostéopénie

■ **Diminution des concentrations, cf. « Aldostérone »**

Les concentrations de la rénine active sont abaissées voire effondrées dans plusieurs circonstances.

Hyperaldostéronisme primaire

Quelle que soit l'origine : syndrome de Conn, hyperaldostéronisme idiopathique par hyperplasie de la zone glomérulée, hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone. L'hyperaldostéronisme primaire se caractérise par une augmentation de l'aldostérone associée à des concentrations faibles voire effondrées de rénine.

Hyperminéralocorticismes tumoraux

La sécrétion tumorale d'autres minéralocorticoïdes que l'aldostérone : désoxycorticostérone (DOC), corticostérone, s'accompagne d'une hypertension artérielle avec une hypokaliémie, mais les concentrations d'aldostérone aussi bien que de rénine sont faibles.

Hyperminéralocorticismes par bloc enzymatique

Dans les déficits en 11 β -hydroxylase et en 17 α -hydroxylase, il y a une accumulation des précurseurs de l'aldostérone : DOC (déficit en 11 β -hydroxylase) et DOC et corticostérone (déficit en 17 α -hydroxylase). Ces stéroïdes, surtout la DOC, ayant une activité minéralocorticoïde, entraînent, quand ils sont produits en excès, une hypertension, une hypokaliémie, une rétention sodée et une inhibition de la rénine et de l'aldostérone.

Hypoaldostéronisme secondaire ou hypoaldostéronisme hyporéninémique

L'hypoaldostéronisme hyporéninémique se caractérise par une hyperkaliémie chronique, inexplicée et asymptomatique, associée à une insuffisance rénale modérée et à une acidose rénale tubulaire. Le diagnostic, envisagé en présence d'une hyperkaliémie chronique inexplicée, sera confirmé par les concentrations très faibles tant de l'aldostérone plasmatique que de l'aldostérone urinaire associées à des concentrations faibles de rénine.

Pseudohyperminéralocorticisme

Le déficit de l'activité de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (11HSD), dont l'effet est la conversion du cortisol en cortisone, est responsable de ce syndrome caractérisé par une hypertension, une hypokaliémie et des concentrations faibles d'aldostérone et de rénine. Il est soit congénital (excès apparent de minéralocorticoïdes, AME type I ou AME type II), soit secondaire à l'administration d'acide glycyrrhizinique, principe actif présent dans la réglisse (cf. « Aldostérone »).

Dans les syndromes de Cushing par production

ectopique d'ACTH (cancer bronchique à petites cellules), l'excès de production de cortisol entraîne un déficit relatif de la 11HSD d'où l'hyperminéralocorticisme. De même, dans les tumeurs de la cortico-surrénale (corticosurrénales), l'hypersecretion de cortisol entraîne également un déficit relatif de la 11HSD.

Syndrome de Liddle

C'est une maladie familiale, se caractérisant par une HTA, une hypokaliémie, un hyporéninisme et hypoaldostéronisme ; elle est en rapport avec une hyperperméabilité du canal sodium amiloride-sensible.

- **En conclusion**, l'exploration du SRAA doit toujours comporter un dosage d'aldostérone couplé à un dosage de rénine. Le diagnostic biologique d'une anomalie du SRAA est ainsi d'abord établi en comparant les résultats de ces deux analyses.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Amar L., Gimenez-Roqueplo A.P., Rossignol P., Plouin P. F., *Tumeurs à rénine*, (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10015-B-40, 2005.
- Ghulam A., Vantuyghem M.C., Wemeau J.L., Boersma A., *Adrenal mineralocorticoids pathway and its clinical applications*, Clin Chim Acta 2003; 330: 99-110.
- Messien-Simon C., Plouin P. F., *Hyperaldostéronisme primaire*, Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 1997,10015-B-30, 6p
- Orth D.N., Kovacs W.J., *The adrenal cortex*. Dans : Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., eds. Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998: 517-664.
- Perschel F.H., Schemer R., Seiler L., Reincke M., Deinum J., MaserGluth C., Mechelhoff D., Tauber R., Diederich S., *Rapid screening test for primary hyperaldosteronism : ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays*, Clin Chem 2004 ; 50 : 1650-1655
- Verma S., Gupta M., Holmes D.T., et al. *Plasma renin activity predicts cardiovascular mortality in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study*. Eur Heart J, 2011; 32: 2135-2142.

biomnis – biomnis

biomnis – biomnis